

ПРОТЕИНУРИЯ И ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Крутикова М. С.¹, Чолах Б. Г.¹, Федосеева В. М.², Хренов А. А.², Наумова Н. В.³, Кацев А. М.³

¹Кафедра внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, ²кафедра пропедевтики внутренней медицины, ³кафедра медицинской и фармацевтической химии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Крутикова Марина Сергеевна, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: marina_ua_22@mail.ru

For correspondence: Marina S. Krutikova, PhD, associate professor of the Department of Internal Medicine No. 1 with the course Clinical Pharmacology of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: marina_ua_22@mail.ru

Information about authors:

Krutikova M. S., <http://orcid.org/0000-0001-6200-8524>

Fedoseeva V. M., <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

Khrenov A. A., <http://orcid.org/0000-0001-9573-7483>

Naumova N. V., <https://orcid.org/0000-0002-9898-4321>

Katsev A. M., <http://orcid.org/0000-0002-7762-3818>

РЕЗЮМЕ

При циррозе печени развиваются структурные изменения в почечной паренхиме, сопровождающиеся нарушением суммарной функции почек. Эти процессы приводят к усугублению эндогенной интоксикации и к прогрессированию основного заболевания. Целью исследования было изучение взаимосвязи протеинурии и соотношения альбумин/креатинин мочи с показателями эндогенной интоксикации у больных циррозом печени.

Обследовано 146 больных циррозом печени с различной этиологией. У всех больных определяли наличие протеинурии, молекулы средней массы в крови, уровень креатинина и альбумина в моче, рассчитывали соотношение альбумин/креатинин в моче, изучали соотношение показателей интегральных лейкоцитарных индексов.

Установлено, что соотношение альбумин/креатинин мочи у больных циррозом печени взаимосвязано с показателями эндогенной интоксикации и является предиктором неблагоприятного течения цирроза печени.

Ключевые слова: соотношение альбумин/креатинин, молекулы средней массы, лейкоцитарные индексы, цирроз печени.

PROTEINURIA AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Krutikova M. S., Cholah B. G., Fedoseeva V. M., Khrenov A. A., Naumova N. V. Katsev A. M.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

In patients with liver cirrhosis, structural changes develop in the renal parenchyma, accompanied by a violation of the total renal function. These processes lead to the aggravation of endogenous intoxication and to the progression of the underlying disease. The aim of the study was to define the relationship between proteinuria and urine albumin/creatinine ratio with indicators of endogenous intoxication in patients with liver cirrhosis.

146 patients with liver cirrhosis with various etiologies were examined. In all patients, the presence of proteinuria, middle molecules level, creatinine and albumin levels in the urine were determined, urine albumin/creatinine ratio was calculated, and the ratio of indicators of integral leukocyte indices was studied.

It was established that the urine albumin /creatinine ratio in patients with liver cirrhosis correlate with indicators of endogenous intoxication and it's a predictor of the adverse course of liver cirrhosis.

Key words: albumin/creatinine ratio, middle molecules, leukocyte indices, liver cirrhosis.

В последнее время нарушению функции почек при циррозе печени (ЦП) уделяется особое внимание. Это связано с увеличением частоты встречаемости почечной дисфункции и клинической значимостью проблемы. Прогрессирование почечной недостаточности обусловлено наличием портальной гипертензии (асцита), печеночной недостаточности, инфекционного процесса, гиповолемии, системной вазодилатации. При ЦП развиваются

структурные изменения в почечной паренхиме, сопровождающиеся нарушением суммарной функции почек. Затрудняет диагностику повреждения почек тот факт, что у пациентов, страдающих ЦП, часто выявляется дефицит массы тела, что может приводить к повышению уровня сывороточного креатинина [1].

Увеличение экскреции альбумина с мочой представляет собой последствие связанных с гло-

бальной дисфункцией гломерулярных эндотелиоцитов, нарушений межклеточных взаимодействий в капиллярных петлях почечных клубочков.

Микроальбуминурия, с самого начала своего внедрения как самостоятельного клинико-лабораторного показателя, является отражением повышения риска заинтересованности не только со стороны почек, но и со стороны других органов и систем. Микроальбуминурия является негативным прогностическим маркером для больных многими заболеваниями, в том числе и патологии печени [2; 3].

Основными маркерами почечного повреждения служат: альбуминурия или протеинурия, соотношение альбумин/креатинин мочи, повышение уровня сывороточного креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4].

Нарушение функционального состояния почек, несомненно, проявляется изменением показателей эндогенной интоксикации (ЭИ). Достоверно доказана информативность гематологических индексов интоксикации для определения развития, прогноза тяжести течения хронических заболеваний. Клиническое значение этих показателей заключается в определении их как критериев, помогающих наряду с клиническими данными диагностировать прогрессирование процесса и развитие осложнений [5; 6].

Цель исследования: изучение взаимосвязи протеинурии и соотношения альбумин/креатинин мочи с показателями эндогенной интоксикации у больных циррозом печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7», в 2017-2019 гг. В исследование было включено 146 больных ЦП в возрасте от 32 до 67 лет и 21 практически здоровых лица в возрасте от 18 до 27 лет. Диагноз ЦП устанавливался на основе клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия белка в общем анализе мочи. В первую группу вошли 59 больных ЦП без протеинурии. Во 2 группу вошли 87 больных ЦП с протеинурией. Всем больным рассчитывалась СКФ по формуле MDRD. Для определения концентрации альбумина и креатинина в утренней порции мочи нами использовались высокочувствительные диагностические тест-полоски МикроальбуФАН (Эрба Лахема, Чехия). Порог чувствительности для альбумина - 0,01 г/л, а для креатинина - 0,1 г/л. Проводился расчет соотношения альбумин/креатинин в моче, который служит маркером прогрессивного ухудшения функционального состояния почек [7].

Кроме того, рассчитывались интегральные лейкоцитарные индексы. Индекс соотношения клеток неспецифической и специфической защиты - нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (Н/Л), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (Л/М), определяющий взаимоотношение афферторного и эфферторного звеньев иммунологического процесса и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИМ).

У всех больных ЦП методом спектрофотометрии [8] был определен уровень содержания молекул средней массы (МСМ) в плазме крови после осаждения белковой фракции 10%-м раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) в соотношении 2/1 (плазма/кислота). Осадок отделяли центрифугированием при 5000 об/мин в течение 15 мин. Оптическую плотность надосадочной жидкости исследовали с помощью спектрофотометра СФ-2000 (Россия) в интервале длин волн $\lambda = 250-300$ нм, относительно воды и разведенной 10% ТХУ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (StatSoft, Inc., USA). Результаты выражали в виде медианы Me, 25%-го (Q1) и 75%-го (Q3) квартилей. Анализ результатов проводили с использованием непараметрических критериев достоверности. Для сравнения трех независимых групп использовался критерий Краскела-Уолиса, а затем попарно сравнивали исследуемые группы по критерию Манна-Уитни (U). Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 146 больных ЦП у 87 определялась протеинурия. Мы исследовали уровень мочевины, креатинина крови и сравнивали эти показатели со СКФ и соотношением альбумин/креатинин мочи у больных без протеинурии.

Уровень мочевины во всех группах был в пределах нормы, но в группе больных с протеинурией имелись достоверные отличия как с контрольной группой, так и с группой больных без протеинурии ($p = 0,038$ и $p = 0,031$ по критерию Манна-Уитни соответственно), а также между тремя исследуемыми группами $p = 0,048$.

При сравнении средних величин креатинина, СКФ и соотношения альбумин/креатинин мочи в трех группах были отличия на уровне значимости $p < 0,0001$.

Уровень креатинина в крови определяется его генерацией, тубулярной секрецией и внепочечной элиминацией [9]. Однако, наличие у больных ЦП ряда факторов, влияющих на концентрацию креатинина в крови, не всегда позволяет использовать этот показатель для оценки функции почек.

Между величиной СКФ и уровнем креатинина существует тесная количественная взаимосвязь, нарастание сывороточного креатинина по мере

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек в исследуемых группах больных с циррозом печени (Me (Q1— Q3))

Группы обследованных	Кол-во	Мочевина ммоль/л	Креатинин мкмоль/л	СКФ мл/мин	Альбумин/креатинин мочи (мг/г)
Контрольная группа	n=21	5,3 (4,3-5,9)	72,0 (61-77,3)	93,3 (83,5-98,0)	5,87 (4,98-6,84)
Больные ЦП без протеинурии	n=59	5,8 (4,4-6,3)	79,0 (72,0-88,0) *	81,5 (71,2-95,0)*	69,2 (64,08-76,9)*
Больные ЦП с протеинурией	n=87	6,3 (4,7-8,8)* **	88,0 (77,0-127,0)* **	72,8 (57,6-84,6)* **	236,73 (199,6-263,5)* **
p - значение		0,048	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примечание * (p<0,05) достоверные различия с контрольной группой. ** (p<0,05) достоверные различия между группами больных.

снижения СКФ, но она не линейна. И значительное его возрастание отмечается при снижении СКФ до 30 мл/мин и ниже. В нашем исследовании наблюдалось увеличение уровня креатинина у исследуемых больных ЦП в обеих группах по сравнению с контрольной группой (p=0,0004 у больных ЦП без протеинурии и p<0,0001 у больных ЦП с протеинурией) а также между группами больных ЦП p=0,001 по критерию Манна-Уитни.

При этом СКФ у больных ЦП с протеинурией существенно снижена. Достоверность этого показателя между контрольной группой и больными без протеинурии p=0,03, между контрольной группой и группой пациентов с протеинурией p=0,00004, между группами больных ЦП p=0,0007 по критерию Манна-Уитни.

Соотношение альбумин/креатинин мочи является более значимым фактором прогрессирования хронической болезни почек, чем просто степень альбуминурии, выявленной при анализе суточной мочи [10]. Его значение в контрольной группе было оптимальным, а в группах больных - высоким. Сравнение средних двух независимых выборок

контрольной и группы больных ЦП без протеинурии по критерию Манна-Уитни, средние значения отличаются на уровне значимости p<0,0001. При сравнении средних величин контрольной и группы больных ЦП с протеинурией, а также двух независимых выборок больных ЦП значения отличались на уровне значимости p<0,0001.

Интегральные гематологические индексы по соотношению отдельных клеточных популяций характеризуют состояние иммунологической реактивности, уровень воспалительного процесса и степень эндогенной интоксикации в организме. Использование интегральных показателей, часть которых изменяется уже на самых ранних стадиях заболевания, позволяет, не прибегая к специальным методам исследования, оценить состояние различных звеньев иммунной системы и тяжесть патологического процесса. Для определения степени интоксикации организма нами были рассчитаны интегральные гематологические индексы Н/Л, Л/М и ЛИИм. В дальнейшем, изучалась возможность использования лейкоцитарных индексов для оценки тяжести ЦП при появлении белка в моче [11; 12].

Таблица 2

Интегральные гематологические индексы у больных циррозом печени (Me (Q1— Q3))

Группы обследованных	Кол-во	Н/Л	Л/М	ЛИИм
Контрольная группа	n=15	2,56 (1,49-2,62)	9,25 (4,67-13,87)	2,03 (1,38-2,23)
Больные ЦП без протеинурии	n=59	2,83 (1,88-3,65) *	6,8 (4,4-11,0)	2,13 (1,63-3,0)
Больные ЦП с протеинурией	n=87	4,05 (3,0-6,31)* **	6,5 (4,5-12,0)	3,0 (2,23-4,56)* **
p - значение		<0,0001	0,8905	<0,0001

Примечание: * (p<0,05) достоверные различия с контрольной группой. ** (p<0,05) достоверные различия между группами больных.

У больных ЦП без протеинурии соотношение нейтрофилов и лимфоцитов было повышено по сравнению с контрольной группой, при этом достоверность составляла $p=0,037$. Н/Л индекс у больных ЦП с протеинурией достоверно отличался от Н/Л индекса больных ЦП без протеинурии и также отличался от контрольной группы на уровне $p<0,0001$. Менялось и соотношение лимфоцитов и моноцитов в исследуемых группах, но эти изменения не были достоверны $p=0,8905$.

Обращает на себя внимание рост ЛИИм при появлении протеинурии у больных ЦП по сравнению с группой пациентов без протеинурии, достоверность между этими группами составляла $p=0,0001$. Еще имелись отличия между группой больных с протеинурией и контрольной группой $p<0,0001$. При сравнении трех независимых выборок $p<0,0001$.

Развитие дисфункции почек часто протекает бессимптомно, но резко ухудшает течение ЦП. Это подтверждается изменением интегральных гематологических индексов, особенно Н/Л и ЛИИм, которые являются предикторами синдрома системного воспалительного ответа и как следствие - индикаторами эндогенной интоксикации. Поэтому, ранняя диагностика функционального состояния почек у больных ЦП позволяет оценивать темпы ее прогрессирования, планировать соответствующую коррекцию характера и объема лечебно-диагностических мероприятий и улучшить долгосрочный прогноз основного заболевания.

МСМ не только являются маркером эндогенной интоксикации, но, в дальнейшем, усугубляют течение патологического процесса в силу высокой биологической активности.

Таблица 3

Количество молекул средней массы в плазме крови у больных циррозом печени (Ме (Q1— Q3))

Исследуемые группы	К-во наблюдений	Длина волны					
		250	260	270	280	290	300
Контрольная	15	0,381 (0,318- 0,418)	0,191 (0,177- 0,222)	0,199 (0,175- 0,250)	0,233 (0,202- 0,272)	0,219 (0,182- 0,240)	0,109 (0,082- 0,123)
Больные без протеинурии	25	0,382 (0,358- 0,412)	0,229 (0,214- 0,270)*	0,237 (0,217- 0,280)*	0,279 (0,240- 0,320)*	0,242 (0,194- 0,278)	0,135 (0,103- 0,150)*
Больные с протеинурией	38	0,424 (0,374- 0,497)* **	0,250 (0,215- 0,323)*	0,268 (0,207- 0,351)*	0,303 (0,217- 0,418)*	0,254 (0,184- 0,360)*	0,134 (0,099- 0,201)*
p - значение		0,0090	0,0013	0,01	0,0144	0,0796	0,0289

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой, ** - достоверные различия ($p < 0,05$) между группами больных ЦП

При исследовании МСМ в плазме крови больных ЦП было выявлено увеличение их количества у пациентов в обеих группах, по сравнению с контрольной. И эти изменения имели достоверные отличия с контрольной группой, на длинах волн 260, 270, 280 и 300 нм. Значительное повышение уровня МСМ в крови у пациентов с протеинурией свидетельствует о том, что при снижении СКФ выведение их уменьшается, что приводит к еще большему угнетению почечной функции, нарушению кровообращения и гипоксии почечной ткани. Конечным результатом таких изменений является снижение диуреза и увеличение содержания в сыворотке крови азотистых веществ – креатинина и мочевины, что, в свою очередь, усиливает интоксикацию и приводит к прогрессированию ЦП.

ВЫВОДЫ

1. Появление протеинурии и повышение соотношения альбумин/креатинин ($p<0,0001$) мочи сопровождается нарушением функционального состояния почек и прогрессированием эндогенной интоксикации.

2. Повышение соотношения альбумин/креатинин ($p<0,0001$) мочи является ранним предиктором неблагоприятного течения цирроза печени.

3. Показатели эндогенной интоксикации, такие как молекулы средней массы в крови ($p < 0,05$) и соотношение альбумин/креатинин ($p<0,0001$) мочи могут быть дополнительными критериями оценки тяжести цирроза печени, а также контроля эффективности проводимой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1.Поликарпова Т. С., Тарасова О. И., Мазурчик Н. В., Огурцов П. П. Трудности и новые достижения в диагностике, профилактике и лечении гепаторенального синдрома. Клиническая медицина. 2013;91(11):57-63.

2.Wong F, Nadim M.K., Kellum J.A., Salerno F, Bellomo R., Gerbes A., Angeli P, Moreau R., Davenport A., Jalan R., Ronco C., Genyk Y., Arroyo V. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut. 2011;60(5):702-709. doi:10.1136/gut.2010.236133.

3.Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев С. В., Нанчикеева М. Л. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. Журнал Сердечная Недостаточность. 2008;2:79–82.

4.Эмануэль В. Л. Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома. Нефрология. 2007;11(1):17-27. doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-17-27 (In Russ).

5. Икромов Т. Ш., Мурадов А. М., Ибодов Х., Азизов Б. Дж., Рофиев Р. Показатели маркеров эндогенной интоксикации в разных бассейнах сосудистого русла у детей с хронической почечной недостаточностью. Здравоохранение Таджикистана. 2016; 2(329):19-26.

6.Сухоруков В. П., Дворянский С. А., Попов Д. В. Интегральные гематологические индексы как критерии тяжести и эффективности терапии преэклампсии. Клиническая лабораторная диагностика. 2007;11:47-50.

7. Лопина Е. А. Оценка показателей функции почек у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, перенесших остронарушение мозгового кровообращения, в зависимости от целевого уровня систолического артериального давления в восстановительном периоде инсульта. Альманах клинической медицины. 2016 Март;44(3):301–307. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-3-301-307.

8. Габриэлян, Н. И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лабораторное дело. 1984; (3):138-140.

9. Бондаренко В. Н., Буйневич И. В., Морозов Ю. А., Марченко Т. В., Медников Р. В., Кижло С. Н. Оценка функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: креатинин или цистатин С? (Обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2014;3(41):15-18.

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management

of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–150.

11.Тихончук В. С., Ушаков И. Б., Карпов В. Н., Зуев В.Г. . Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека. Военно-медицинский журнал. 1992;3:27-31.

12.Островский В. К., Мащенко А. В., Янголенко Д. В., Макаров С. В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2006;6:50–53.

REFERENCES

1. Polikarpova T. S., Tarasova O. I., Mazurchik N. V., Ogurtsov P. P. Challenges and advances in diagnostics, prevention and treatment of hepatorenal syndrome. Clinical Medicine. 2013; 91(11):57-63. (In Russ).

2. Wong F, Nadim M. K., Kellum J. A., Salerno F, Bellomo R., Gerbes A., Angeli P, Moreau R., Davenport A., Jalan R., Ronco C., Genyk Y., Arroyo V. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. Gut. 2011;60:702-709. doi:10.1136/gut.2010.236133.

3.Mukhin N. A., Fomin V. V., Moiseev S. V., Nanchikeyeva M. L. Microalbuminuria - a universal marker of poor prognosis. Heart Failure Journal. 2008; 2:79-82. (In Russ).

4. Emanuel V. L. Laboratory technologies for the assessment of urinary syndrome. Nephrology. 2007;11(1):17-27. doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-17-27 (In Russ).

5. Ikromov T. Sh., Murodov A. M., Ibodov Kh., Azizov B. J., Rofiev R. Indicators of endogenous intoxication markers in different basins of the vascular system in children with chronic renal failure. Zdravookhranenie Tadzhiqistana 2016;2(329):19-26. (In Russ).

6. Sukhorukov V. P., Dvoryansky S. A., Popov D. V. Integral hematological indices as a criterion for the severity of preeclampsia and the efficiency of its therapy. Clinical laboratory diagnostics. 2007;11:47-50. (In Russ).

7. Lopina E. A. Assessment of parameters of renal function in patients with arterial hypertension and abdominal obesity with a history of acute cerebrovascular accident, depending on the target levels of systolic blood pressure in the recovery period of the stroke. Almanac of Clinical Medicine. 2016 March;44(3):301–307. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-301-307. (In Russ).

8. Gabriélian, N. I. Experience in the use of the median molecule index of blood to diagnose kidney diseases in children. Laboratornoe delo. 1984;3:138-140. (In Russ).

9. Bondarenko V. N., Buynevich I. W., Morozov Yu. A., Marchenko T. V., Mednikov R. V., Kizhlo S. N. Evaluation of renal function in HIV-infected patients: creatinine or cystatin C? (literaturereview) // Problemy zdorov'ya i ekologii 2014;3(41): 15-18. (In Russ).

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.

11. Tikhonchuk V. S., Ushakov I. B., Karpov V. N., Zuev V. G. Possibilities of using new integral indicators of human peripheral blood // *Military Medical Journal.* 1992;3:27-31. (In Russ).

12. Ostrovsky V. K., Mashchenko A. V., Yangolenko D. V., Makarov S. V. The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases. *Clinical laboratory diagnostics.* 2006;6:50–53. (In Russ).